

TRL	NÍVEL DE MATURIDADE DA TECNOLOGIA	FONTES/REFERÊNCIAS
1	Princípios básicos observados e relatados	<ul style="list-style-type: none"> Adaptação da NBR ISO 16290:2015; Department of Defense; Assistant Secretary of Defense for Research and Engineering (ASD(R&E)).
2	Conceito e/ou aplicação da tecnologia formulados	<ul style="list-style-type: none"> Technology Readiness Assessment (TRA) Guidance; 2011; US Department of Health and Human Services. Technology Readiness Levels (TRLs) for Medical Countermeasure Products (Drugs and Biologics) -
3	Identificação e Caracterização de Produto Candidato	<ul style="list-style-type: none"> NIH https://ncai.nhlbi.nih.gov/ncai/resources/techreadylevels.
4	Tecnologia validada em ambiente laboratorial	<ul style="list-style-type: none"> Nível de Maturidade Tecnológica: uma sistemática para ordenar tecnologias; Sérgio Roberto Knorr Velho, Marcos Leandro Simonetti, Carlos Roberto Pinto de Souza e Márcio Yoshiro Ikegami; Parc. Estrat., Brasília-DF, v. 22, n. 45, p. 119-140, jul-dez, 2017.
5	Tecnologia validada/Candidato caracterizado em ambiente simulado/relevante	
6	Demonstração do protótipo em ambiente de produção	
7	Demonstração de protótipo em ambiente operacional. Escalonamento dos processos	
8	Tecnologia/candidato pronto(a) e validado(a) em ambiente real	
9	Sistema real desenvolvido e aprovado através de operações bem-sucedidas	

TRL

NÍVEL DE MATURIDADE DA TECNOLOGIA

1

Princípios básicos observados e relatados

DESCRIÇÃO E EVIDÊNCIA DO TRL

DESCRIÇÃO: Início da pesquisa científica por meio da observação de fenômenos e do desenvolvimento de princípios. Este nível contempla revisão da literatura e monitoramento ativo da base de conhecimento científico.

EVIDÊNCIA: Artigos científicos publicados que identificam princípios da tecnologia ou conceito. Neste nível, os artigos científicos não necessitam ser de autoria do grupo de pesquisa envolvido, consiste em um compilado da literatura que embasa a ideia proposta, confirmando sua viabilidade teórica.

DESCRIÇÃO E EVIDÊNCIA DO TRL

DESCRIÇÃO: Início da atividade inventiva. Uma vez que princípios físicos foram observados, aplicações práticas dessas características podem ser inventadas ou identificadas. A aplicação ainda é especulativa, não há ensaio experimental ou análise detalhada para suportar a conjectura. Formulação das perguntas, hipóteses e desenhos experimentais para abordar as questões científicas levantadas. É também nesta etapa que se determina a potencial aplicação da tecnologia e suas possibilidades de aplicação na sociedade.

- **Saúde:** Estudos científicos exploratórios para identificação e validação de alvos de doenças. Triagem de compostos potenciais. Desenvolver ensaios para testar atividades de compostos candidatos in vitro. Caracterizar a epidemiologia da doença.
- **Saúde Digital:** Uso de simulação computacional ou outras plataformas virtuais para testar hipóteses sempre que possível. Refinamento de opções de configuração de protótipos.

EVIDÊNCIA: Publicações da literatura e/ou patentes encontradas em base de dados científicas que delineiem a aplicação que está sendo considerada e que forneçam análises para apoiar o conceito. Busca inicial de propriedade intelectual para avaliação de viabilidade de patenteabilidade.

DESCRIÇÃO E EVIDÊNCIA DO TRL

DESCRIÇÃO: Início da atividade de pesquisa e desenvolvimento, incluindo estudos investigativos e laboratoriais para validar fisicamente se as previsões analíticas estão corretas. Início da caracterização dos candidatos/tecnologias para avaliar a viabilidade técnica do projeto. Neste nível inicia-se a coleta e a análise dos dados para testar a hipótese

- **Saúde:** Decisão sobre quais compostos avançar no desenvolvimento. Caracterização do alvo e realização de testes preliminares in vitro (ex: toxicidade, demonstração da atividade do(s) candidato(s) para neutralizar os efeitos do agente ameaçador). Gerar dados preliminares de eficácia de prova de conceito in vivo (não-BPL).
- **Saúde digital** Explorar protótipos/componentes, identificar e avaliar tecnologias críticas, recursos críticos de projeto necessários e componentes.

EVIDÊNCIA:

- **Saúde:** Demonstração de eficácia in vitro. Eficácia e segurança preliminares demonstradas ex vivo ou in vivo. Resultados de testes laboratoriais realizados para medir parâmetros de interesse e comparação com predições analíticas para subsistemas críticos. Indicar quem realizou os testes, onde e quando os testes foram realizados. Patente depositada.
- **Saúde digital:** Demonstração de testes de banco de dados e plataformas digitais. Resultados de testes realizados para medir parâmetros de interesse e comparação com predições analíticas para subsistemas críticos. Indicar quem realizou os testes, onde e quando os testes foram realizados. Patente depositada.

DESCRIÇÃO E EVIDÊNCIA DO TRL

DESCRIÇÃO: Sucessão do teste de conceito, onde os elementos tecnológicos básicos são integrados para funcionarem juntos, habilitando o desempenho de um componente, ou de uma placa de ensaio, ou da matriz de contato. Essa validação de “baixa fidelidade” deve suportar o conceito formulado anteriormente e também ser consistente com os requisitos das potenciais aplicações do sistema.

- **Saúde:** Realizar estudos *ex vivo* e *in vivo* em modelos animais apropriados e relevantes para as indicações desejadas (eficácia do composto principal; distribuição e eliminação *in vivo*; imunogenicidade e toxicidade *in vivo*; estudos farmacocinéticos). Ensaios pré-clínicos (não BPL).
- **Saúde digital:** Realização de ensaios de avaliação de desempenho do protótipo. Feedback do usuário sobre protótipos utilizados para refinar o desempenho. Integração de tecnologias e componentes críticos (incluindo hardware e software).

EVIDÊNCIA:

- **Saúde:** Pré-formulação para a via de administração. Demonstrar a potencial eficácia da atividade *in vivo* consistente com o uso pretendido do produto (dose, horário, duração do efeito, via de administração e via de desafio do agente ameaçador). Demonstração de toxicidade e da eficácia *in vivo*. Validação do método de ensaio/teste de acordo com o uso pretendido do produto (tipo de amostra, volume, componentes do ensaio). Estratégia regulatória definida.
- **Saúde digital :** Plano de design e desenvolvimento. Determinar, estratégia regulatória envolvida. Demonstração de eficácia de acordo com o uso pretendido do produto.

DESCRIÇÃO E EVIDÊNCIA DO TRL

DESCRIÇÃO: Desenvolvimento de um processo de fabricação escalonável e reproduzível e alinhado com as diretrizes regulatórias. Os componentes tecnológicos básicos podem ser integrados com elementos reais e testados em um ambiente de simulação. Incluem integração de alta fidelidade de componentes em laboratório.

- **Saúde:** Ensaios compatíveis com BPF (Boas Práticas de Fabricação). Definição e caracterização da droga-alvo, testes analíticos realizados em conformidade aos Princípios das BPL (ex.: toxicidade e biodisponibilidade, pureza, Absorção, Distribuição, Metabolismo e Eliminação e/ou respostas imunológicas). Testes *in vivo* para determinação de dose e eficácia. Padronização do potencial produto e avaliação do desempenho em pequena escala. Identificar a dose minimamente eficaz. Finalização dos critérios de controle de qualidade.
- **Saúde digital:** Desenvolver métodos de teste para caracterização do dispositivo, testes de desempenho do produto. Prospecção de parceiros produtivos. Levantamento das opções e capacidade sustentabilidade de fabricação e do design do dispositivo. Finalização dos critérios de controle de qualidade.

EVIDÊNCIA:

- **Saúde:** Demonstrar resultados de estudos *in vivo* das características ADME (absorção, distribuição, metabolismo e excreção) aceitáveis e/ou respostas imunológicas (em BPL), conforme necessário para registro regulatório. Identificar a cadeia de suprimentos e/ou parceiros de fabricação. Demonstrar desempenho aceitável conforme necessário para arquivamento regulatório e impacto no atendimento clínico.
- **Saúde digital :** Demonstrar o design pretendido para o dispositivo e se o sistema de protótipo foi alcançado. Identificar a cadeia de suprimentos e/ou parceiros de fabricação.

DESCRIÇÃO E EVIDÊNCIA DO TRL

DESCRIÇÃO: Teste do protótipo/candidato em um ambiente de laboratório de alta fidelidade ou em um ambiente operacional simulado (BPL/BPF).

- **Saúde:** Ensaio Clínico Fase 1 concluído para determinar a segurança, a farmacocinética e a imunogenicidade do produto. Produção de lotes de consistência. Preparação da documentação para apoiar o registro na Anvisa. Produção de lote piloto do potencial produto (e seus insumos, equipamentos e softwares complementares) em escala e avaliação do desempenho relacionado a sensibilidade, limites de detecção, especificidade, reprodutibilidade e início de estudos de estabilidade, entre outros (em conformidade com os protocolos de qualidade).
- **Saúde digital:** Início da fabricação usando processo escalonável. Realizar testes de validade/estabilidade do produto. Finalizar embalagem e validação do dispositivo.

EVIDÊNCIA:

- **Saúde:** Apresentar os resultados dos testes laboratoriais de um protótipo de sistema que está próximo da configuração desejada em termos de desempenho e quantidade. Indicar quem realizou os testes, onde e quando os testes foram realizados. Dossiê do Ensaio Clínico Fase 1. Folha de dados da Produção de lotes de consistência. Documentação para apoiar o registro na Anvisa.
- **Saúde digital:** Apresentar os resultados dos testes laboratoriais de um protótipo de sistema que está próximo da configuração desejada em termos de desempenho e quantidade. Indicar quem realizou os testes, onde e quando os testes foram realizados. Documentação técnica do dispositivo, contendo desenhos esquemáticos, códigos fonte, desenho de placas de circuito e relatório técnico apresentando desempenho.

DESCRIÇÃO E EVIDÊNCIA DO TRL

DESCRIÇÃO: Protótipo/Candidato próximo ou no sistema operacional planejado, com demonstração em sistema real (ambiente operacional).

- **Saúde:** Início dos estudos de estabilidade do produto BPF em uma formulação, avaliação da dose/dosagem e recipiente consistentes com o Perfil do Produto Alvo. Realizar ensaio(s) clínico(s) de Fase 2 e concluir os estudos de segurança clínica expandidos. Estabelecimento de processos, parâmetros, e requisitos de controle de qualidade. Produção de lotes de consistência em BPF e obtenção de dossiês regulatórios.
- **Saúde digital:** Assegurar a confiança na engenharia e gestão do sistema, por meio da validação. Testes operacionais e testes de fabricação. Validar os processos de fabricação em escala fabril, destinados a apoiar a produção.

EVIDÊNCIA:

- **Saúde:** Dossiê do Ensaio Clínico Fase 2. Documentação de qualidade vinculados aos processos de produção de lotes de consistência em BPF. Dossiês regulatórios. Relato de quem executou os ensaios, quando, onde e, a análise crítica dos dados observados.
- **Saúde digital:** Resultados do teste de um protótipo de sistema em um ambiente operacional. Relatório de testes operacionais e testes de fabricação. Documentação referente aos processos de fabricação em escala fabril/produção. Relato de quem executou os ensaios, quando, onde e, a análise crítica dos dados observados.

DESCRIÇÃO E EVIDÊNCIA DO TRL

DESCRIÇÃO: Sistema pronto e qualificado por meio de ensaios e demonstrações. A tecnologia/candidato provou sua funcionalidade/ação sob as condições esperadas. Nesta etapa ocorre a aprovação pelas autoridades regulatórias (quando aplicável).

- **Saúde:** Ensaios clínicos de eficácia completos (Fase 3). Fabricação de lotes escalonáveis e avaliação da proteção da vacina. Conclusão de estudos de estabilidade e segurança, que apoiem a data de expiração do rótulo. Pedido de registro ou licenciamento aprovado pela ANVISA. Validação do desempenho do produto atendendo aos critérios regulatórios. Processos de produção e controle validados. Realização dos estudos de estabilidade. Elaboração de relatório técnico e submissão para registro.
- **Saúde digital:** Implementação da produção e minimização dos custos (BPF). Hardware/Software aprovado e qualificado.

EVIDÊNCIA :

- **Saúde:** Apresentação da licença da ANVISA. Registro do fármaco/vacina/Kit diagnóstico.
- **Saúde digital :** Resultados dos testes do sistema em sua configuração final sob a faixa esperada de condições ambientais em que se espera que ele opere. Documentação de validação do cumprimento dos requisitos operacionais e regulatórios.

TRL

NÍVEL DE MATURIDADE DA TECNOLOGIA

9

Sistema real desenvolvido e aprovado através de operações bem-sucedidas

DESCRIÇÃO E EVIDÊNCIA DO TRL

DESCRIÇÃO: Aplicação da tecnologia em sua forma final e sob condições reais.

- **Saúde:** Fase 4 dos ensaios clínicos. Realização de estudos de farmacovigilância.
- **Saúde digital:** Acompanhamento pós-comercialização e tecnovigilância. Manter a capacidade de fabricação conforme apropriado.

EVIDÊNCIA: Resultados de ensaios operacionais e de conformidade do sistema ou produto. Relatórios de avaliação operacional.